

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

cited in the European Search  
Report of EP05 72 1144.3  
Your Ref.: 666967

PUBLICATION NUMBER : 10057476  
PUBLICATION DATE : 03-03-98

APPLICATION DATE : 26-08-96  
APPLICATION NUMBER : 08223913

APPLICANT : TORAY IND INC;

INVENTOR : NAKAJIMA HIDEKAZU;

INT.CL. : A61M 1/16 A61M 1/18 A61M 1/20 A61M 1/22 B01D 61/18 B01D 69/02

TITLE : MEMBRANE SEPARATOR

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To control the leakage of the useful materials dissolved in liquid to a min. level and to enable the removal of the materials having the mol.wt. large than the mol.wt. of these useful materials by combining separating membranes having specific sieving coeffs. varying with respect to the useful materials.

SOLUTION: The ratios of the areas of the membranes of the different sieving coeffs. constituting a blood purifying device vary by judgment of to what extent a patient is able to withstand albumin which is the useful material or whether the patient is replenished with albumin pharmaceuticals or not. In general, the sieving coeff. is preferably set at 0.01 to 0.03 in order to attain a medical treatment effect and to minimize the side-effect by the loss of the albumin. In a method for setting the sieving coeff. of albumin in such range, the respective hollow fiber membrane are mixed at a ratio at which the area of the membrane having the sieving coeff. of 0.5 to 1 of the albumin is  $\leq 1/10$  of the area of the membrane having the sieving coeff.  $\geq 0$  to  $< 0.5$  of the albumin.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-57476

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/16	5 0 0		A 6 1 M 1/16	5 0 0
	5 0 0		1/18	5 0 0
	5 0 0		1/20	5 0 0
	5 0 0		1/22	5 0 0
B 0 1 D 61/18			B 0 1 D 61/18	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-223913

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月26日

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 板垣 一郎

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 菅谷 博之

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 中島 秀和

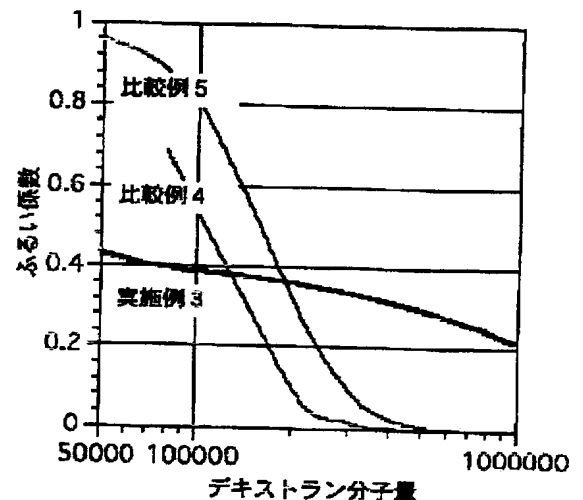
滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(54) 【発明の名称】 膜分離装置

(57) 【要約】

【課題】液体中に溶解した有用物質の漏出を最小にコントロールし、かつ該有用物質より分子量の大きな物質の除去を可能にした膜分離装置を提供する。

【解決手段】有用物質に対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜と、該有用物質に対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜とを有する膜分離装置。



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】有用物質に対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜と、該有用物質に対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜とを有する膜分離装置。

【請求項2】該有用物質に対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜の面積が、該有用物質に対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜の面積の1/10以下であることを特徴とする請求項1記載の膜分離装置。

【請求項3】該有用物質の2倍以上の分子量を有する物質のふるい係数が0.5以下であって、かつそのふるい係数の値が該有用物質のふるい係数の70%以上の値を有することを特徴とする請求項1記載の膜分離装置。

【請求項4】該有用物質の2倍以上の分子量を有する物質のふるい係数が0.05以下であって、かつそのふるい係数の値が該有用物質のふるい係数の20%以上の値を有することを特徴とする請求項1記載の膜分離装置。

【請求項5】該有用物質の2倍以上の分子量を有する物質のふるい係数が0.03以下であって、かつそのふるい係数の値が該有用物質のふるい係数の10%以上の値を有することを特徴とする請求項1記載の膜分離装置。

【請求項6】アルブミンに対して0以上、0.5以下のふるい係数を有する膜と、アルブミンに対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜とを有する血液浄化装置。

【請求項7】該アルブミンに対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜の面積が、該アルブミンに対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜の面積の1/10以下であることを特徴とする血液浄化装置。

【請求項8】該アルブミンの2倍以上の分子量を有する物質のふるい係数が0.1以下であって、かつそのふるい係数の値がアルブミンのふるい係数の70%以上の値を有することを特徴とする請求項6記載の血液浄化装置。

【請求項9】該アルブミンの2倍以上の分子量を有する物質のふるい係数が0.05以下であって、かつそのふるい係数の値がアルブミンのふるい係数の20%以上の値を有することを特徴とする請求項6記載の血液浄化装置。

【請求項10】該アルブミンの5倍以上の分子量を有する物質のふるい係数が0.03以下であって、かつそのふるい係数の値がアルブミンのふるい係数の10%以上の値を有することを特徴とする請求項6記載の血液浄化装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】本発明は有用物質が溶解した液体中から不溶物質を除去する膜を用いた分離装置に関するものである。さらに詳しくは、有用物質の阻止率の

高い膜と有用物質のふるい係数の高い膜から構成される分画特性がブロードである特性を持つ分離装置に関する。特に膜を用いた血液浄化治療において、アルブミンの漏出を最少にコントロールしつつアルブミンより大きな分子量を有する有害成分を効率良く除去することを可能にする血液浄化装置を提供するものである。

**【0002】**

【従来の技術】溶液から物質を主に物質の大きさにより選択的に分離する方法として、膜分離法が工業、医療分野において実用化されている。一般に膜分離法における課題は選択性を向上させることであり、これまでその課題を達成するために、膜の高性能化と装置の開発が行われてきた。膜の高性能化については、膜の孔径を均一にして分画特性をシャープにする方法、非対称膜あるいは複合膜により薄膜を形成させ溶質の透過抵抗を低減させる方法が確立されている。また装置に関しては、いくつかの膜分離装置を多段に組合せ分離操作を何回も繰り返すことにより選択性を向上させることが行われている。医療分野、特に慢性腎不全あるいは急性腎不全の患者を対象とした血液浄化療法において、膜分離装置は広く使用されている。この装置では、生体にとって有用物質であるアルブミンの漏出を抑えつつ、アルブミンより小さな分子量を有する尿毒物質を最大限に除去できることが課題である。最近多く使用されている膜の一つであるポリスルホン膜は、前述したような非対称構造とシャープな膜孔径分布を有しているため、このニーズをほぼ完全に満たす理想的な膜と考えられている。

【0003】シャープな分画性能を得ることに關して、非対称膜に比べて劣ると考えられていた均一な膜構造を有する対称膜においても新しい試みがなされている（大野仁：人口透析膜、新素材：P30～35、1994、3）。この対称膜は、膜孔径を透過物質に比して充分大きくし、有用物質が透過できない程度の膜孔径になるように膜表面のみに蛋白を吸着させることにより非対称膜と同様な機能を有するものである。この吸着蛋白により形成された非対称構造により、従来透析により除去することが困難とされていた $\beta$ 2-ミクログロブリンなどの尿毒蛋白をアルブミンを漏出することなく、効率的に除去することが可能になったと報告されている。

【0004】さらに新しい治療法による尿毒物質の除去効率の向上も試みられている。その一つは血液濾過透析である。この治療法は、濾過と拡散を組み合わせることにより、尿素などの低分子量の物質を拡散で $\beta$ 2-ミクログロブリンなどの大分子量の物質を濾過で効率良く除去することが可能である。この治療法には、大量の除水を伴うため、透水性能が優れている非対称膜が広く用いられる。

【0005】最近になって、長期間血液透析を行っている患者における様々な合併症に、アルブミンあるいはそれ以上の分子量を有する尿毒蛋白が関与していることを

示すデータが報告されるようになった。たとえば、赤血球の産生を阻害することにより貧血を増長する物質、血小板の機能を低下させ出血を惹起す物質、その他、掻痒感、骨・関節痛、イライラ感などの原因となる物質などである。前述したアルブミンを透過しないこれまでの膜分離装置では、これらの物質を除去することができない。そこで膜孔径を拡大、あるいは孔径分布をブロードにした膜を用いた血液浄化装置が開発された。この膜分離装置では、従来の装置に比較してアルブミンの漏出が多少増加するが、透析患者の合併症の低減に効果があることが報告されている。

#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、有用物質の漏出を最小にして、かつ有用物質より大きな物質を広い分子量領域の範囲で、効率良く除去することを目的とした膜分離装置に関するものである。前述した従来の膜分離法において選択性を向上させる、すなわち分画性能をシャープにする装置では本発明の目的を達成することができない。たとえば血液浄化において、有用物質であるアルブミンより大きな分子量の物質を除去しようとすれば、膜分離装置の選択性が高ければ高いほど、アルブミンとその除去ターゲット物質とのふるい係数の差が大きくなることになる。つまりアルブミンより分子量の大きな除去物質のふるい係数を高くするためには、アルブミン自体のふるい係数を高くする必要があるため、必然的に有用物質であるアルブミンの漏出が大きくなってしまふ。

【0007】膜孔径の拡大あるいは孔径分布のブロード化した膜分離装置は、透過する物質の分子量の範囲を広くすることにある程度有効である。血液浄化装置については膜孔径を大きくした透析膜の臨床での性能評価について報告されている（中島弘二、斎藤章子、他：各種大孔径ハイパフォーマン膜の性能評価。腎と透析vol. 36別冊ハイパフォーマン膜メンブレン94：132、1994）。その報告には、再生セルロース膜、セルローストリアセテート膜、ポリメチルメタクリレート膜のそれぞれの膜を用いた3種類の血液浄化装置について、膜孔半径と血漿蛋白のふるい係数が示されている。平均膜孔半径については、再生セルロース膜が70Å、セルローストリアセテート膜が75Å、ポリメチルメタクリレート膜が100Åとなっており、いずれの膜も、従来の血液浄化膜の膜孔半径40～70Åより大孔径化されている。これらの大孔径化された膜のアルブミンのふるい係数は0.03程度で、血液浄化膜として許容される最大の値に設計されている。これらの膜のなかで、膜孔半径が最大であるポリメチルメタクリレート膜は、アルブミンより大きい分子量90,000のトランスフェリン、分子量150,000のIgGなどの血漿蛋白も透過することが記載されている。しかし、IgGのふるい係数は0.004と低く、その値はアルブミンの値の1

0%程度にすぎない。孔径分布をさらにブロードにして、透過する分子量の範囲を広くしかつそのふるい係数を大きくすることも考えられるが、アルブミンの漏出量の増加を伴わずに、孔径分布を自由にコントロールする製膜技術は現在のところ存在しない。

【0008】本発明は上記従来技術の問題点に若目して、液体中に溶解した有用物質の漏出を最小にコントロールし、かつ該有用物質より分子量の大きな物質の除去を可能にした膜分離装置、特に、膜を用いた血液浄化治療において、アルブミンの漏出を最少にコントロールしつつアルブミンより大きな分子量を有する有害成分を効率良く除去することを可能にする血液浄化装置を提供することを目的とする。

#### 【0009】

【課題を解決するための手段】上記目的は下記の本発明により達成できる。すなわち、本発明は、「(1)有用物質に対して0から0.5未満のふるい係数を有する膜と、該有用物質に対して0.5から1のふるい係数を有する膜から構成される膜分離装置。(2)アルブミンに対して0から0.5のふるい係数を有する膜と、アルブミンに対して、0.5から1のふるい係数を有する膜から構成される血液浄化装置。」からなる。

#### 【0010】

【発明の実施の形態】ここで、本発明の装置において、ふるい係数(Sc)は、 $Sc = (2 \times Cf) / (Ci + Co)$ で定義される式を用いて計算される。ここで、溶質の濾液中の濃度をCf、膜分離装置入口での濃度をCi、膜分離装置出口での濃度をCoと表した。なお、ふるい係数は、分離装置を構成する膜の特性だけに依存するのではなく、処理液の分離表面でのずり速度、温度、濾過流速などの装置の操作条件、処理液の溶質濃度にも依存する。したがって、本発明において定義されるふるい係数は、操作条件、処理液の状態を同一にして、膜の特性のみのパラメータに依存するように求められなければならない。

【0011】また、本発明の装置において用いられる膜の材質としては、再生セルロース、ポリアクリルニトリル、ポリスルホン、改質セルロース、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリプロピレンあるいはセラミックなどが考えられるが処理液の状態、操作条件目的によって適切なものが用いられる。またそれらの膜の形態としては、フィルム状、管状、中空糸状などが用いられるが、中空糸状が実用上好ましい。

【0012】さらに本発明の用いられるふるい係数の異なる膜は、一つの容器に含まれてもよいし、別々の容器に分けて組込まれてもかまわない。ただし別々の容器に組込まれた場合は、それぞれの膜面積の割合で処理液が分配されるようそれぞれの容器が並列に設置されていることが好ましい。

【0013】本発明の装置が血液浄化、特に急性腎不全あるいは慢性腎不全患者の治療を目的に用いられる場合、アルブミンに対して0以上、0.5未満のふるい係数を示す膜として、膜孔半径が30～120Åのものが好ましく、さらには50～80Åが好ましい。一方、アルブミンに対して0.5以上、1以下のふるい係数を示す膜としては、150Å～0.3μmのものが好ましく、さらには250Å～0.1μmが好ましい。膜孔半径が0.3μmより大きくなると赤血球、血小板などの血球成分がリークする傾向がある。また膜孔半径が0.6μm以下でも滲過圧力が上昇した場合、赤血球の細胞膜の一部が膜孔の内部へ侵入しさらに血液が流動することで生じるすり応力の作用で赤血球の破壊、すなわち溶血が生じる可能性がある。一方、膜孔半径が150Åより小さくなると、アルブミン以上の分子量の大きさの透過率が低くなるため、大分子量の有害成分の除去効率が低下する。また同時に、アルブミン、フィブリノーゲンなどの蛋白の透過が妨げられると、それらの蛋白が膜表面近傍で蓄積されることにより濃度分極層が形成され滲過性能が低下する。したがって、膜孔径は、ほとんどの血漿蛋白が透過できる大きさに設定することがより一層好ましい。

【0014】また本発明を血液浄化装置として用いる場合の膜は、材料、形状、寸法などにより特に限定されるものではなく、透水性能、溶質の拡散性能等、目的に合わせて適切なものを選択すれば良い。

【0015】材料を例示すれば、再生セルロース、ポリアクリルニトリル、ポリスルホン、改質セルロース、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリプロピレン等のポリマーが上げられる。

【0016】前述の通り中空糸が好ましいが、その寸法は、膜厚が1～200μm、さらには5～100μmがより好ましい。内径は50～600μm、さらには100～300μmがより好ましく使用できる。特にアルブミンに対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜については、尿素、クレアチニン、電解質、β2-ミクログロブリンなど物質の拡散性能が優れていることが好ましい。またアルブミンに対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜は透水性能が高くかつ血液滲過性能が優れていることが好ましい。

【0017】さらにまた該血液浄化装置を構成するふるい係数の異なる膜の面積の割合は、患者がどれだけのアルブミンの損失に耐えられるかあるいは患者にアルブミン製剤などの補給をするか否かによって異なる。一般的には、血液浄化装置のアルブミン漏出量は低く設定する必要があるため、該装置全体としてのアルブミンのふるい係数は0.05以下に設定し、より好ましくは、治療効果とアルブミンの損失による副作用を最小限にするために、該ふるい係数を0.01～0.03に設定するこ

とが好ましい。以上のような範囲にアルブミンのふるい係数を設定するための一方法として、アルブミンに対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜の面積が20000に対して、アルブミンに対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜の面積が2～200の割合になるように装置内にそれぞれの中空糸膜を混合することが好ましい。

【0018】上述した血液浄化装置の製造法は、例えば次の通りである。すなわち、アルブミンに対して0以上、0.5未満のふるい係数を有する膜の面積が20000に対して、アルブミンに対して0.5以上、1以下のふるい係数を有する膜の面積が1～200の割合になるように中空糸膜を混合して、合計5千～2万本程度束ね、透析液の出入口を有する円筒状のプラスチック製容器に充填後、両端をポリウレタンの様なボッティング材で該容器に固定されることによって製造される。以下に実施例を上げて具体的に本発明を説明するが、本発明はこれらに何等限定されるものではない。

【0019】

【実施例】

実施例1～5、比較例1～5

平均膜孔半径50Å、70Å、90Å、100Å、120Å、200Å、400Å、600Å、800Åのポリメチルメタクリレート製中空糸膜を用いて、有効膜面積1.72m<sup>2</sup>の7種類の血液浄化装置を試作した。比較例として、平均膜孔半径50Åの中空糸膜14000本充填したもの(比較例1)、平均膜孔半径70Åの中空糸膜14000本充填したもの(比較例2)、平均膜孔半径90Åの中空糸膜14000本充填したもの(比較例3)、平均膜孔半径100Åの中空糸膜14000本充填したもの(比較例4)、平均膜孔半径120Åの中空糸膜14000本充填したもの(比較例5)を用意した。また実施例として、平均膜孔半径50Åの中空糸膜13870本と平均膜孔半径100Åの中空糸膜130本の中空糸膜130本を混合して充填したもの(実施例1)、平均膜孔半径50Åの中空糸膜13980本と平均膜孔半径200Åの中空糸膜20本を充填したもの(実施例2)、平均膜孔半径50Åの中空糸膜13850本と平均膜孔半径400Åの中空糸膜150本を充填したもの(実施例3)、平均膜孔半径50Åの中空糸膜13998本と平均膜孔半径600Åの中空糸膜2本を充填したもの(実施例4)、平均膜孔半径50Åの中空糸膜13999本と平均膜孔半径800Åの中空糸膜1本を充填したもの(実施例5)を用意した。以上の実施例および比較例の内容を表1に示す。なお表1に示した各中空糸膜の膜孔半径、空孔率は、高精度全自動ガス吸着装置(BELSORP 36:日本ベル)を用いて、温度-196℃における吸着・脱離等温線を測定して得られたものである。

【表1】

	中空糸膜 1				中空糸膜 2			
	膜孔半径 Å	空孔率 %	膜厚 μm	糸本数	膜孔半径 Å	空孔率 %	膜厚 μm	糸本数
比較例 1	50	53	30	14000	—	—	—	—
比較例 2	70	53	30	14000	—	—	—	—
比較例 3	90	54	30	14000	—	—	—	—
比較例 4	100	55	30	14000	—	—	—	—
比較例 5	120	57	30	14000	—	—	—	—
実施例 1	50	53	30	13870	100	55	30	130
実施例 2	50	53	30	13980	200	60	85	20
実施例 3	50	53	30	13850	400	62	85	150
実施例 4	50	53	30	13998	600	62	85	2
実施例 5	50	53	30	13999	800	63	85	1

次に、平均分子量512000のデキストラン（Sigma）の2mg/ml水溶液を200ml/minの流量でこれらの血液浄化装置に供給し、温度37℃、流速2cm/secの条件で、装置の入口、出口、濾過液中のデキストランの分子量分析および濃度を測定することにより、各装置の分画特性を調べた。デキストランの分子量分布・濃度の測定には、ゲル濾過クロマトグラフィ（GPC）法を用いた。GPCを構成する機器は、示差屈折計（RI-8010：東ソ）、クロマトグラムデータ処理（クロマトコーダ21：東ソ）、高速液体クロマトグラフィー用ポンプ（CCPE-II：東ソ）、オートサンプラ（AS-8020：東ソ）、脱気装置（SD8022：東ソ）、カラムオーブン（CTO-6：島津製作所）、分離カラム（GMPWXL：東ソ）、データ採取および解析用コンピュータ（PC9801RA：NEC）である。また溶媒として水を使用し、分離温度を40℃、流速を0.5ml/minにそれぞれ設定した。以上のシステムと条件で、デキストラン標準液（分子量1000、5000、12000、50000、150000：Fluka）を用いて溶出時間と分子量値の関係を示す検量線を得て、その検量線よりサンプルのデキストラン分子量を決定し、それぞれの濃度をピーク高さとして得た。以上のようにして得られたデータを前述した式に代入して、ふるい係数を算出し、各装置の分画特性を得た。表2に分子量10万～100万のデキス

トランのふるい係数とそれらの値を分子量10万のデキストランのふるい係数で割った値を百分率で示した。

【0020】表2において、分子量10万のデキストランを有用物質と仮定し、本発明の効果を表中の実施例と比較例の測定値をもとに説明する。まず有用物質の損失量はある程度多くできる場合について考える。従来の技術により、分子量20万のデキストランのふるい係数を0.1以上にするためには、比較例4、5のように少なくとも平均膜孔半径が100Å以上の膜を使用する必要がある。しかし同時に表からわかる様に比較例4、5では有用物質と仮定した分子量10万のデキストランのふるい係数が0.5以上になり損失量が過大となる。一方、本発明に基づいて試作した実施例3では、分子量10万のデキストランのふるい係数の値を、膜孔半径70Åの膜を使用した比較例3と同程度の0.35と低く抑えつつ、かつ分子量20万のふるい係数を平均膜孔半径120Åの比較例5で得られる0.33を上回る0.36の値に維持することを可能としている。しかも、実施例3では分子量100万のデキストランのふるい係数の値が分子量10万の値の50%以上を維持しており、比較例では達成できなかった高分子量領域の物質の除去が可能になっている。

【0021】

【表2】

	デキストラン分子量									
	100000	200000	300000	400000	500000	600000	700000	800000	900000	1000000
比較例1	0.0098	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
比較例2	0.0901	0.0033	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	3.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
比較例3	0.3511	0.0453	0.0048	0.0002	0	0	0	0	0	0
	100	12.9	1.4	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
比較例4	0.5342	0.1001	0.0170	0.0018	0	0	0	0	0	0
	100	18.7	3.2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
比較例5	0.8068	0.3234	0.0963	0.0270	0.0058	0.0008	0	0	0	0
	100	40.1	11.9	3.3	0.7	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
実施例1	0.0184	0.0067	0.0026	0.0009	0.0003	0	0	0	0	0
	100	36.4	14.1	4.9	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
実施例2	0.0210	0.0148	0.0120	0.0088	0.0068	0.0055	0.0039	0.0026	0.0022	0.0016
	100	70.5	57.1	41.9	32.4	26.7	18.6	12.4	10.5	7.6
実施例3	0.3878	0.3593	0.3353	0.3138	0.2942	0.2762	0.2595	0.2440	0.2230	0.2161
	100	92.7	86.5	80.9	75.9	71.2	66.9	62.9	57.5	55.7
実施例4	0.0225	0.0206	0.0198	0.0192	0.0186	0.0179	0.0173	0.0169	0.0165	0.0160
	100	91.6	88.0	85.3	82.7	79.6	76.9	75.1	73.3	71.1
実施例5	0.0210	0.0195	0.0193	0.0190	0.0188	0.0186	0.0180	0.0177	0.0175	0.0175
	100	92.9	91.9	90.5	89.5	88.6	85.7	84.3	83.3	83.3

次に有用物質の損失量を少なくする必要がある場合について考える。従来技術を用いて分子量10万のデキストランのふるい係数を0.1以下に設定するには、比較例1、2のように平均膜孔径が70Å以上の膜を使用する必要がある。しかしこれらの比較例においては、分子量20万以上、すなわち有用物質の分子量の2倍以上の物質のふるい係数は、有用物質のふるい係数の10%未満の値まで低下してしまい、実質上、有用物質の2倍以上の分子量を持つ物質の除去はできない。実施例1、2、4、5に示すように、本発明に従い有用物質に対するふるい係数が0.5未満の膜とその値が0.5以上の膜から構成される膜分離装置によって、有用物質のふるい係数の値を低く保ったまま、有用物質より分子量が大きい物質のふるい係数を高い値に維持することが可能になった。しかも実施例5が示すように、有用物質に対して高透過性を示す膜の平均膜孔径を大きくすることにより除去を対象とする物質の分子量範囲を広くして、かつそれらの物質のふるい係数をより高く維持することが可能となる。さらに膜分離装置を構成する中空糸膜の平均膜孔径とそれらの本数を適切に変えることにより、除去対象分子量の範囲とふるい係数を任意に設定することができる。

【0022】図1、2に、以上に述べた実施例による本発明の効果を、分画曲線として比較例と合わせて示した。

【0023】

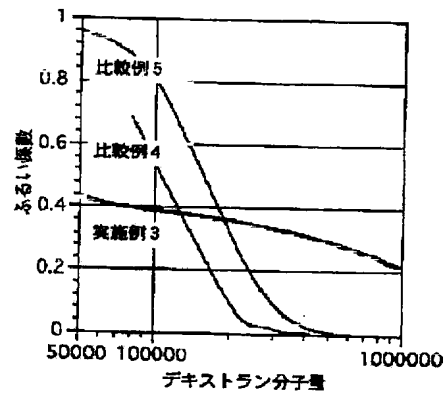
【発明の効果】本発明によって、従来から使用されていた分画特性の異なる分離膜を組み合わせただけで、有用成分の漏出を最少にして広範囲の分子量の物質を除去できることを特徴とする膜分離装置を提供することを可能とした。特に膜を用いた血液浄化治療において、アルブミンの漏出を最少にコントロールしつつアルブミンより大きな分子量を有する有害成分を効率良く除去することを可能にする血液浄化装置を提供することを成し得た。本発明の装置は、長期間血液透析を行っている患者における貧血、出血、掻痒感、骨・関節痛、イライラ感などの原因と考えられているアルブミンより大きな分子量の有毒物質の除去を可能にするものである。これらの大分子量物質は、これまでの血液浄化装置では除去されず、長い期間に渡って体内に合併症を引き起こすまで蓄積してきたものと思われる。本発明の装置を用いた一回の治療では、アルブミン、免疫蛋白、血液凝固因子などの有用物質の過剰な漏出を防止するため、充分に有毒物質を除去することはできないが、血液透析のように週2〜3回の治療を継続することにより効果が期待される。したがって、本発明の装置は、従来の血液浄化装置では除去し得なかった体内の産生速度が緩慢で長期に渡って蓄積されていた高分子量の有毒物質の継続的な除去には、充分効果を発揮しうるものである。

【図面の簡単な説明】

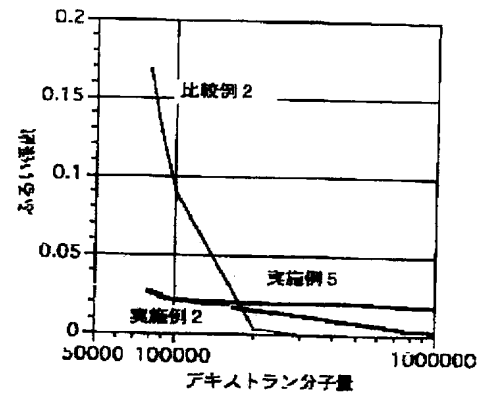
【図1】本発明実施例における分画曲線を示す。

【図2】本発明実施例における分画曲線を示す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
B01D 69/02

識別記号 庁内整理番号

F1  
B01D 69/02

技術表示箇所



[JP,10-057476,A]

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the decollator using the film which removes the unnecessary matter out of the liquid which the useful matter dissolved. It is related with the decollator in which the fractionation property which consists of high film of the rejection of the useful matter and film with the high screen multiplier of the useful matter in more detail has the property which is broadcloth. In the blood purification therapy especially using the film, the blood purifier which makes it possible to remove efficiently the injurious ingredient which has bigger molecular weight than albumin is offered, controlling exsorption of albumin to the minimum.

[0002]

[Description of the Prior Art] As an approach the magnitude of the matter mainly separates the matter from a solution alternatively, the membrane-separation method is put in practical use in industry and the medical field. Generally, the technical problem in a membrane-separation method is raising selectivity, and in order to attain the technical problem, membranous high-performance-izing and development of equipment have so far been performed. About membranous high performance-ization, the method of making a thin film form by the approach, asymmetric membrane, or bipolar membrane which makes a membranous aperture homogeneity and makes a fractionation property Sharp, and reducing transparency resistance of a solute is established. Moreover, raising selectivity about equipment by repeating combination separation actuation for some membrane separation devices repeatedly to multistage is performed. In the blood purification therapy for the patient of the medical field especially chronic renal failure, or acute renal failure, the membrane separation device is used widely. It is a technical problem that the urine poison which has molecular weight smaller than albumin is removable to the maximum extent, suppressing exsorption of the albumin which is the useful matter for a living body with this equipment. Since the polysulfone film which is one of the film used recently has unsymmetrical structure which was mentioned above, and sharp film pore size distribution, it is considered to be the ideal film which fills these needs nearly completely. [ many ]

[0003] Also in the symmetry film which has the uniform membrane structure considered to be inferior compared with asymmetric membrane, a new attempt is made about obtaining the sharp fractionation engine performance (Ono \*\*: population permeable membrane, new-materials-30-35, 1994.3). This symmetry film enlarges a film aperture enough as compared with the transparency matter, and has the same function as asymmetric membrane by making protein stick only to a film front face so that it may become the film aperture which is extent which cannot penetrate the useful matter. It is reported that it became possible to remove efficiently \*\*\*\* proteins, such as beta 2-microglobulin by which it was made difficult by the unsymmetrical structure formed with this adsorption protein to remove by dialysis conventionally, without

leaking albumin.

[0004] Improvement in the removal effectiveness of the urine poison by the still newer cure is also tried. One of them is hemofiltration dialysis. This cure can remove efficiently the matter of large molecular weight, such as beta 2-microglobulin, for the matter of the low molecular weight of a urea etc. by filtration by diffusion by combining filtration and diffusion. In order to be accompanied by a lot of dewatering, asymmetric membrane excellent in permeable ability is widely used for this cure.

[0005] The data in which it is shown that the \*\*\*\* protein which has albumin or the molecular weight beyond it is involving recently came to be reported to various complication in the patient who is performing prolonged hemodialysis. For example, they are the matter puffed up in ischemia, the matter which the function of a platelet is reduced and becomes causes, such as inducement \*\*\*\*\*, other feeling of itching, a bone and the arthralgia, and a feeling of IRAIRA, about bleeding by checking production of an erythrocyte. In the old membrane separation device which does not penetrate the albumin mentioned above, these matter is unremovable. Then, the blood purifier using the film which made the film aperture expansion and made pore size distribution broadcloth was developed. With this membrane separation device, although exsorption of albumin increases somewhat as compared with conventional equipment, it is reported that effectiveness is in reduction of a dialysis patient's complication.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention relates to the membrane separation device aiming at making exsorption of the useful matter into min, and being the range of a large molecular weight field, and removing the bigger matter than the useful matter efficiently. Selectivity cannot be raised in the conventional membrane-separation method mentioned above, namely, the purpose of this invention cannot be attained with the equipment which makes the fractionation engine performance Sharp. For example, in blood purification, if it is going to remove the matter of bigger molecular weight than the albumin which is the useful matter, the more the selectivity of a membrane separation device is high, the more the difference of the screen multiplier of albumin and its removal TADETTO matter will become large. That is, since it is necessary to make the screen multiplier of the albumin itself high in order to make the screen multiplier of the big removal matter of molecular weight higher than albumin, exsorption of the albumin which is the useful matter inevitably will become large.

[0007] The membrane separation device which expansion of a film aperture or pore size distribution broadcloth-ized is effective in making large the range of the molecular weight of the matter to penetrate to some extent. The clinical performance evaluation of the permeable membrane which enlarged the film aperture about blood purifier is reported (Koji Nakajima, Akiko Saito, others: performance evaluation of the various diameter high performance film of an osculum.). A kidney and the dialysis vol.36 separate-volume high performance membranes 94:132 and 1994. The pit radius and the screen multiplier of a plasma protein are shown in the report about three kinds of blood purifiers which used each film of the regenerated-cellulose film, the cellulose triacetate film, and the polymethylmethacrylate film. About the average pit radius, the regenerated-cellulose film is 100A and any film is diameter[ of an osculum ]-ized [ the film / 75A and the polymethylmethacrylate film ] for 70A and the cellulose triacetate film from the pit radii 40-70A of the conventional blood purification film. The screen multiplier of the albumin of these diameter[ of an osculum ]-ized film is designed about by 0.03 by the greatest value permitted as blood purification film. It is indicated that plasma proteins, such as transferrin of the larger molecular weight 90,000 than albumin and IgG of molecular weight

150,000, also penetrate the polymethylmethacrylate film whose pit radius is max in these film. However, the screen multiplier of IgG is as low as 0.004, and the value is about only 10% of a value of albumin. Pore size distribution is further made into broadcloth, and although making the range of the molecular weight to penetrate large, and enlarging the screen multiplier is also considered, now, the film production technique of controlling pore size distribution freely does not exist, without being accompanied by the increment in the leak of albumin.

[0008] This invention aims at offering the blood purifier which makes it possible to remove efficiently the injurious ingredient which has bigger molecular weight than albumin in the membrane separation device which controlled to min exsorption of the useful matter which dissolved into the liquid paying attention to the trouble of the above-mentioned conventional technique, and enabled removal of the matter with bigger molecular weight than this useful matter, and a using film especially blood purification therapy, controlling exsorption of albumin to the minimum.

[0009]

[Means for Solving the Problem] Following this invention can attain the above-mentioned purpose. Namely, this invention, "it is the membrane separation device which consists of film which has less than zero to 0.5 screen multiplier to (1) useful matter, and film which has the screen multiplier of 0.5 to 1 to this useful matter. (2) Blood purifier which consists of film which has the screen multiplier of 0 to 0.5 to albumin, and film which has the screen multiplier of 0.5 to 1 to albumin. It consists of ".

[0010]

[Embodiment of the Invention] Here, in the equipment of this invention, a screen multiplier (Sc) is calculated using the formula defined by  $Sc = (2 \times Cf) / (Ci + Co)$ . Here, the concentration in Ci and a membrane separation device outlet was expressed [ the concentration in the filtrate of a solute ] for the concentration in Cf and a membrane separation device inlet port as Co. In addition, it is not dependent only on the property of the film which constitutes a decollator, and depends for a screen multiplier also on the operating condition of equipments, such as a shear rate on the front face of separation of processing liquid, temperature, and the filtration rate of flow, and the solute concentration of processing liquid. Therefore, the screen multiplier defined in this invention makes the condition of an operating condition and processing liquid the same, and it must be called for so that it may be dependent on the parameter of only a membranous property.

[0011] Moreover, as the quality of the material of the film used in the equipment of this invention, although a regenerated cellulose, the poly acrylic nitril, polysulfone, a reforming cellulose, polymethylmethacrylate, polyethylene, polyvinyl alcohol, a polyamide, polypropylene, or a ceramic can be considered, a suitable thing is used by the condition of processing liquid, and the operating condition purpose. Moreover, as a gestalt of those film, although the shape of the shape of a film, tubular, and a hollow filament etc. is used, the shape of a hollow filament is desirable practically.

[0012] The film with which the screen multipliers for which this invention is furthermore used differ may be contained in one container, and even if divided and included in a separate container, it is not cared about. However, when included in a separate container, it is desirable that each container is installed in juxtaposition so that processing liquid may be distributed at a rate of each film surface product.

[0013] as the film in which 0 or more and less than 0.5 screen multiplier is shown to albumin when the equipment of this invention is used for the purpose of the therapy of blood purification especially acute renal failure, or a chronic-renal-failure patient -- a pit radius -- the thing of 30-

120A -- desirable -- further -- 50-80A are desirable. As film in which 0.5 or more and 1 or less screen multiplier is shown to albumin on the other hand, a 150A-0.3micrometer thing is desirable and 250A-0.1micrometer is desirable to a pan. When a pit radius becomes larger than 0.3 micrometers, there is an inclination which corpuscle components, such as an erythrocyte and a platelet, leak. Moreover, when filtration pressure rises [ a pit radius ] by at least 0.6 micrometers or less, destruction of an erythrocyte, i.e., hemolysis, may arise in an operation of the shearing stress produced because a part of cell membrane of an erythrocyte trespasses upon the interior of a pit and blood flows further. If a pit radius becomes smaller than 150A, since the permeability of the magnitude of the molecular weight more than albumin will become low on the other hand, the removal effectiveness of the injurious ingredient of large molecular weight falls. Moreover, if transparency of proteins, such as albumin and a fibrinogen, is barred by coincidence, by accumulating those proteins near the film front face, a concentration polarization layer will be formed and a filtration efficiency will fall to it. Therefore, as for a film aperture, it is much more desirable to set it as the magnitude which can penetrate almost all plasma proteins.

[0014] Moreover, especially the film in the case of using this invention as blood purifier is not limited by an ingredient, a configuration, the dimension, etc., and should just choose a suitable thing for permeable ability, the diffusibility ability of a solute, etc. according to the purpose.

[0015] If an ingredient is illustrated, polymers, such as a regenerated cellulose, the poly acrylic nitril, polysulfone, a reforming cellulose, polymethylmethacrylate, polyethylene, polyvinyl alcohol, a polyamide, and polypropylene, will be raised.

[0016] Although a hollow filament is desirable as above-mentioned, 1-200 micrometers and further 5-100 micrometers have [ the dimension ] more desirable thickness. 50-600 micrometers and further 100-300 micrometers can use a bore more preferably. About the film which has 0 or more and less than 0.5 screen multiplier especially to albumin, it is desirable that the diffusibility ability of matter, such as a urea, a creatinine, an electrolyte, and beta 2-microglobulin, is excellent. Moreover, as for the film which has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to albumin, it is desirable that permeable ability is high and the hemofiltration engine performance is excellent.

[0017] The rates of a membranous area that the screen multipliers which constitute this blood purifier further again differ by whether a patient can be equal to loss of the albumin of which, or albumin pharmaceutical preparation etc. is supplied to a patient. It is desirable to set the screen multiplier of the albumin as this whole equipment or less to 0.05 generally, since it is necessary to set up the albumin leak of blood purifier low, and to set this screen multiplier as 0.01-0.03, in order to make a curative effect and the side effect by loss of albumin into the minimum more preferably. It is desirable to mix each hollow fiber in equipment so that the area of the film with which the area of the film which, on the other hand, has 0 or more and less than 0.5 screen multiplier to albumin as law in order to set the screen multiplier of albumin as the above range has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to albumin to 20000 may become the rate of 2-200.

[0018] The manufacturing method of the blood purifier mentioned above is as follows. Namely, the area of the film which has 0 or more and less than 0.5 screen multiplier to albumin receives 20000. A hollow fiber is mixed so that the area of the film which has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to albumin may become the rate of 1-200. It is manufactured by fixing both ends to this container by potting material like polyurethane after filling up about with a total of 5000-20,000 the container made from plastics of the shape of a cylinder which has the entrance of dialysing fluid in a bundle. Although an example is raised to below and this invention is

concretely explained to it, this invention is not limited to these at all.

[0019]

[Example]

The hollow fiber made from polymethylmethacrylate of examples 1-5, the example 1 of a comparison - 5 average pit radii 50A, 70A, 90A, 100A, 120A, 200A, 400A, 600A, and 800A is used, and it is 2 1.72m of effective film surface products. Seven kinds of blood purifiers were made as an experiment. That with which it was filled up 14000 hollow fibers of average pit radius 50A as an example of a comparison (example 1 of a comparison), That with which it was filled up 14000 hollow fibers of average pit radius 70A (example 2 of a comparison), That (example 3 of a comparison) with which it was filled up 14000 hollow fibers of average pit radius 90A, the thing (example 4 of a comparison) with which it was filled up 14000 hollow fibers of average pit radius 100A, and the thing (example 5 of a comparison) with which it was filled up 14000 hollow fibers of average pit radius 120A were prepared. Moreover, the thing mixed and filled up with 130 hollow fibers of 13870 hollow fibers of average pit radius 50A, and 130 hollow fibers of average pit radius 100A as an example (example 1), What was filled up with 13980 hollow fibers of average pit radius 50A, and 20 hollow fibers of average pit radius 200A (example 2), What was filled up with 13850 hollow fibers of average pit radius 50A, and 150 hollow fibers of average pit radius 400A (example 3), What was filled up with 13999 hollow fibers of what was filled up with 13998 hollow fibers of average pit radius 50A and two hollow fibers of average pit radius 600A (example 4), and average pit radius 50A, and one hollow fiber of average pit radius 800A (example 5) was prepared. The contents of the above example and the example of a comparison are shown in Table 1. In addition, using high-degree-of-accuracy full automatic gas adsorption equipment (BELSORP 36: Japanese bell), the pit radius of each hollow fiber shown in Table 1 and a void content measure adsorption / desorption constant-temperature line in the temperature of -196 degrees C, and are obtained.

[Table 1]

Next, the fractionation property of each equipment was investigated by supplying 2mg [ /ml ] water solution of the dextran (Sigma) of a mean molecular weight 512000 to such blood purifiers by the flow rate of 200 ml/min, and measuring molecular weight analysis and concentration of the dextran in the inlet port of equipment, an outlet, and filtrate on condition that the temperature of 37 degrees C, and filtration flux 2 cm/sec. measurement of the molecular weight distribution and concentration of a dextran -- a gel filtration chromatography (GPC) -- law was used. The

device which constitutes GPC is a computer for a differential refractometer (RI-8010: TOSOH), chromatogram data processing (chromatography coder 21: TOSOH), the pump for high performance chromatography (CCPE-II: TOSOH), an automatic sampler (AS-8020: TOSOH), a deaerator (SD8022: TOSOH), column oven (CTO-6: Shimadzu), a separation column (GMPWXL: TOSOH), data extraction, and analysis (PC9801 RA:NEC). Moreover, water was used as a solvent, separation temperature was set as 40 degrees C, and the rate of flow was set as 0.5 ml/min, respectively. On the above system and conditions, the calibration curve which shows the relation between elution time amount and a molecular weight value using the dextran standard solution (molecular weight 1000, 5000, 12000, and 50000, 150000:Fluka) was acquired, from the calibration curve, the dextran molecular weight of a sample was determined and each concentration was obtained as a peak height. The screen multiplier was computed by having substituted for the formula which mentioned above the data obtained as mentioned above, and the fractionation property of each equipment was acquired. The value which divided the screen multipliers and those values of a dextran of molecular weight 100,000-1 million by the screen multiplier of the dextran of molecular weight 100,000 was shown in Table 2 by the percentage. [0020] In Table 2, the dextran of molecular weight 100,000 is assumed to be the useful matter, and the effectiveness of this invention is explained based on the measured value of the example of front Naka, and the example of a comparison. The case where the amount of loss of the useful matter can be first made [ many / to some extent ] is considered. By the Prior art, in order to make the screen multiplier of the dextran of molecular weight 200,000 or more into 0.1, an average pit radius needs to use the film more than 100A at least like the examples 4 and 5 of a comparison. However, as coincidence shown in a table, in the examples 4 and 5 of a comparison, the screen multiplier of the dextran of the molecular weight 100,000 assumed to be the useful matter becomes 0.5 or more, and the amount of loss becomes excessive. It makes it possible to maintain on the other hand to the value of 0.36 exceeding 0.33 obtained in the example 5 of a comparison of average pit radius 120A in the screen multiplier of molecular weight 200,000, holding down low the value of the screen multiplier of the dextran of molecular weight 100,000 with 0.35 [ comparable as the example 3 of a comparison which used the film of pit radius 70A ] in the example 3 made as an experiment based on this invention. And in the example 3, the value of the screen multiplier of the dextran of molecular weight 1 million is maintaining 50% or more of the value of molecular weight 100,000, and removal of the matter of the amount field of macromolecules which was not able to be attained is attained in the example of a comparison.

[0021]

[Table 2]

Next, the case where the amount of loss of the useful matter needs to be lessened is considered. In order to set the screen multiplier of the dextran of molecular weight 100,000 or less to 0.1 using the conventional technique, an average pit radius needs to use the film more than 70A like the examples 1 and 2 of a comparison. However, in these examples of a comparison, the screen multiplier of the twice as many matter as 200,000 [ or more ] or more molecular weight, i.e., the molecular weight of the useful matter, falls to less than 10% of value of the screen multiplier of the useful matter, and removal of the matter with the matter twice [ more than ] the molecular weight of useful cannot be performed on parenchyma. As shown in examples 1, 2, 4, and 5, while the screen multiplier to the useful matter had kept the value of the screen multiplier of the useful matter low according to this invention with less than 0.5 film and the membrane separation device with which the value consists of 0.5 or more film, it became possible to maintain the screen multiplier of the matter with larger molecular weight than the useful matter to a high value. And as an example 5 shows, it becomes possible to make large the molecular weight range of the matter for removal, and to maintain the screen multiplier of those matter more highly by enlarging the average pit radius of the film in which high permeability is shown to the useful matter. By changing appropriately the average film apertures and those numbers of the hollow fiber which furthermore constitutes a membrane separation device, the range and screen multiplier of the molecular weight for removal can be set as arbitration.

[0022] The effectiveness of this invention by the example stated above was shown in drawing 1 and 2 together with the example of a comparison as a fractionation curve.

[0023]

[Effect of the Invention] It made it possible to offer the membrane separation device characterized by making exsorption of a useful component into the minimum and being able to remove the matter of wide range molecular weight by this invention only by combining the demarcation membrane from which the fractionation property currently used from the former

differs. It could accomplish offering the blood purifier which makes it possible to remove efficiently the injurious ingredient which has bigger molecular weight than albumin, controlling exsorption of the blood purification therapy \*\*\*\*\* and the albumin especially using the film to the minimum. The equipment of this invention enables removal of the toxic material of bigger molecular weight than the albumin considered to be the causes, such as ischemia in the patient who is performing prolonged hemodialysis, bleeding, a feeling of itching, a bone and the arthralgia, and a feeling of IRAIRA. It is thought that these large molecular weight matter has been accumulated until it is not removed with old blood purifier but causes complication to the inside of the body over a long period. Although a toxic material is fully unremovable under one therapy using the equipment of this invention since superfluous exsorption of useful matter, such as albumin, immune protein, and a blood coagulation factor, is prevented, effectiveness is expected by continuing two - three therapies per week like hemodialysis. Therefore, the equipment of this invention can demonstrate effectiveness enough in the conventional blood purifier for continuous removal of the toxic material of the amount of macromolecules slow [ of the inside of the body which could not be removed / production ] and accumulated over the long period of time.

---

## CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The membrane separation device which has the film which has 0 or more and less than 0.5 screen multiplier to the useful matter, and the film which has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to this useful matter.

[Claim 2] The membrane separation device according to claim 1 characterized by the area of the film which has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to this useful matter being 1/10 or less [ which has 0 or more and less than 0.5 screen multiplier to this useful matter / of a membranous area ].

[Claim 3] The membrane separation device according to claim 1 which the screen multiplier of the matter which has this matter twice [ more than ] the molecular weight of useful is 0.5 or less, and is characterized by the value of the screen multiplier having 70% or more of value of the screen multiplier of this useful matter.

[Claim 4] The membrane separation device according to claim 1 which the screen multiplier of the matter which has this matter twice [ more than ] the molecular weight of useful is 0.05 or less, and is characterized by the value of the screen multiplier having 20% or more of value of the screen multiplier of this useful matter.

[Claim 5] The membrane separation device according to claim 1 which the screen multiplier of the matter which has this matter twice [ more than ] the molecular weight of useful is 0.03 or less, and is characterized by the value of the screen multiplier having 10% or more of value of the screen multiplier of this useful matter.

[Claim 6] Blood purifier which has the film which has 0 or more and 0.5 or less screen multiplier to albumin, and the film which has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to albumin.

[Claim 7] Blood purifier characterized by the area of the film which has 0.5 or more and 1 or less screen multiplier to this albumin being 1/10 or less [ which has 0 or more and less than 0.5 screen multiplier to this albumin / of a membranous area ].

[Claim 8] Blood purifier according to claim 6 which the screen multiplier of the matter which has albumin twice [ more than ] the molecular weight of this is 0.1 or less, and is characterized



by the value of the screen multiplier having 70% or more of value of the screen multiplier of albumin.

[Claim 9] Blood purifier according to claim 6 which the screen multiplier of the matter which has albumin twice [ more than ] the molecular weight of this is 0.05 or less, and is characterized by the value of the screen multiplier having 20% or more of value of the screen multiplier of albumin.

[Claim 10] Blood purifier according to claim 6 which the screen multiplier of the matter which has the molecular weight of 5 times or more of this albumin is 0.03 or less, and is characterized by the value of the screen multiplier having 10% or more of value of the screen multiplier of albumin.